

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP2004/012422

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

23.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

2 0 0 3 年 8 月 2 1 日

出 願 番 号
Application Number:

特 願 2 0 0 3 - 2 9 7 7 4 2

[ST. 10/C]:

[J P 2 0 0 3 - 2 9 7 7 4 2]

出 願 人
Applicant(s):

株式会社ロコモジェン

REC'D 07 OCT 2004

WIPO

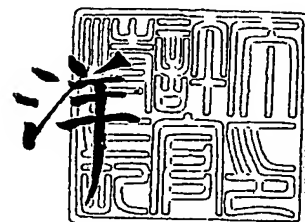
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 2 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 8 5 8 0 4

【書類名】 特許願
【整理番号】 P03-0116
【提出日】 平成15年 8月21日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区中川 1 - 2 - 5 港北ガーデンヒルズ A棟
 5 0 3 号
 【氏名】 中島 利博
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区寺尾台 1 - 2 1 - 1 6 大滝ハイツ 2 0 1
 号
 【氏名】 天野 徹也
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区新石川 2 - 1 6 - 7 石川坂マンション 3
 0 5 号
 【氏名】 山崎 聡士
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港南区日野中央 2 - 3 9 - 9 コスモ港南台 5 0
 7 号
 【氏名】 八木下 尚子
【特許出願人】
 【住所又は居所】 東京都港区虎ノ門 4 - 1 - 1 虎ノ門パストラル本館 7 階
 【氏名又は名称】 株式会社ロコモジェン
【代理人】
 【識別番号】 100092783
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小林 浩
 【電話番号】 03-3273-2611
【選任した代理人】
 【識別番号】 100095360
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 片山 英二
【選任した代理人】
 【識別番号】 100093676
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小林 純子
【選任した代理人】
 【識別番号】 100120134
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 大森 規雄
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 157061
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

小胞体ストレスを誘導する物質を含む、アポトーシス誘導剤。

【請求項 2】

小胞体ストレスを誘導する物質がツニカイマイシンである請求項 1 記載の誘導剤。

【請求項 3】

シノビオリンをコードする遺伝子に対する siRNA をさらに含む、請求項 1 又は 2 記載の誘導剤。

【請求項 4】

小胞体ストレスを誘導する物質を含む、自己免疫疾患治療剤。

【請求項 5】

小胞体ストレスを誘導する物質がツニカイマイシンである請求項 4 記載の治療剤。

【請求項 6】

自己免疫疾患が関節リウマチである請求項 4 記載の治療剤。

【請求項 7】

シノビオリンをコードする遺伝子に対する siRNA をさらに含む、請求項 4 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の治療剤。

【請求項 8】

細胞を、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の誘導剤で処理することを特徴とする細胞の増殖抑制方法。

【請求項 9】

細胞が滑膜細胞である請求項 8 記載の方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】自己免疫疾患治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、小胞体ストレスを誘導する物質を含む自己免疫疾患治療剤、特に関節リウマチ治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

滑膜細胞は、関節リウマチにおいて著明に増殖し、関節を破壊するための中軸的な役割を果たす細胞である。従って、関節リウマチを治療するために、滑膜細胞をターゲットとして、特にその細胞の自立的増殖の抑制を目標として多くの研究がなされてきた。しかしながら、その自立的増殖にかかわるメカニズムは十分に解明されていない。

【0003】

本発明者は、リウマチにおける滑膜細胞の増殖をもたらす分子を探索する目的で抗滑膜抗体を用いた免疫スクリーニングを行なった結果、小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) に存在するユビキチンリガーゼである「シノビオリン」 (Synoviolin) と呼ばれるタンパク質を単離し、それをコードする遺伝子をクローニングすることに成功した。

【0004】

興味深いことに、シノビオリン分子を強発現したマウスの約30%は、滑膜細胞の増殖を伴う関節症を自然発症した。これに対し、シノビオリンの発現をヘテロノックアウトした syno^{+/-} マウスは、関節リウマチのモデルである2型コラーゲン誘導関節炎に対して抵抗性を示した。そして、この抵抗性が滑膜細胞のアポトーシス亢進に起因することを見出した。

【0005】

これらの結果から、本発明者は小胞体ストレスに関与するER-associated degradation (ERAD) 機能の亢進が滑膜細胞増殖をトリガーし、関節症をきたしうるというモデルを提唱した。

【0006】

シノビオリンは、RING フィンガードメインを有するユビキチンリガーゼ (E3) であり、小胞体における品質管理を担う機能を有する。そのような小胞体の品質管理を担うために、小胞体に生じた不良タンパク質を分解し、ERストレス (後述) を軽減させるERADと呼ばれる機構が知られている。このERADについて詳述すると以下の通りである。タンパク質は、細胞質で合成された後、正しい立体構造を形成して所定の場所に運ばれて初めて機能することができる。適切な高次構造がとれなかった不良又は損傷タンパク質は、細胞のもつ品質管理機能によりチェックを受けて、再生又は分解されて、細胞機能の恒常性を保つ。

【0007】

小胞体内腔における生合成途中のタンパク質は不安定であるため、種々の物理化学的ストレス (例えば虚血、低酸素、熱ショック、アミノ酸飢餓、遺伝子変異等) に曝される。このようなストレスを小胞体ストレス (ERストレス) と呼び、小胞体内に異常な折りたたみ構造を持つタンパク質 (unfolded protein) の出現頻度を上昇させる。立体構造に異常を来した不良タンパク質は小胞体を出てゴルジ体に輸送されないため、そのままでは小胞体内に不良タンパク質が蓄積されてしまう。そこで、これらのERストレスに対して、細胞はUPR及びERADと呼ばれる小胞体特異的なストレス応答機構によって、不良タンパク質を分解し、そのような不良タンパク質が蓄積することによる小胞体のストレスを防ぐのである。

【0008】

本発明者は、このようなERAD機能に着目し、シノビオリン依存性のERAD機能を抑制することが関節症の治療につながることを実証した。

【0009】

しかしながら、この疾患モデルはヒトの関節リウマチにも当てはまるとは限らず、Synovialの発現阻害がヒトの関節リウマチの治療に有効であるかは明らかでない。

【非特許文献1】 Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. Nature. 2000 Jan 6; 403(6765): 98-103.

【非特許文献2】 Dracu A, Carlberg M, Wang M, Larsson O. Inhibition of N-linked glycosylation using tunicamycin causes cell death in malignant cells: role of down-regulation of the insulin-like growth factor 1 receptor in induction of apoptosis. Cancer Res. 1997 Feb 1; 57(3):543-8.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、自己免疫疾患、特に関節リウマチを治療するために有用な薬剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究を行なった結果、小胞体ストレスを誘導する物質に着目し、当該物質を用いると関節リウマチを治療し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0012】

すなわち、本発明は以下の通りである。

【0013】

(1) 小胞体ストレスを誘導する物質を含む、アポトーシス誘導剤。

【0014】

小胞体ストレスを誘導する物質としては、例えばツニカイマイシンが挙げられる。また、本発明の誘導剤には、シノビオリンをコードする遺伝子に対するsiRNAをさらに含めることができる。

【0015】

(2) 小胞体ストレスを誘導する物質を含む、自己免疫疾患治療剤。

【0016】

小胞体ストレスを誘導する物質としては、例えばツニカイマイシンが挙げられる。本発明の治療剤は、関節リウマチなどを対象とする。上記治療剤には、シノビオリンをコードする遺伝子に対するsiRNAをさらに含めてもよい。

【0017】

(3) 細胞を、上記(1)に記載の誘導剤で処理することを特徴とする細胞の増殖抑制方法。細胞としては、例えば滑膜細胞が挙げられる。

【発明の効果】

【0018】

本発明により、自己免疫疾患治療剤が提供される。本発明の治療剤は、関節リウマチの治療薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0020】

1. 概要

前述の通り、ERストレスが起こると、ERAD機能により滑膜細胞が増殖する。

【0021】

しかし、ERADの処理能力にも限界があり、その限界を超えてさらにERストレスを付与するとERADの機能はもはや果たすことができなくなる。本発明はこの点に着目し、ERストレスを誘導させることによって、好ましくはERADの処理能力を超えるように過剰にERストレ

スを誘導させることによって、ERAD→滑膜細胞増殖→関節症という発症プロセスとは異なるプロセス（関節症の発症とは逆である関節症の抑制）を引き起こすことに成功したものである。

【0022】

従って、本発明はERストレスを誘導させることにより、ERADの機能を抑えて細胞にアポトーシスを誘導することを特徴とする。例えば、滑膜細胞にアポトーシスを誘導してその増殖を抑制し、ひいては関節症の治療を行なうことを特徴とする。

【0023】

ここで、アポトーシスとは、細胞自らが引き起こす細胞死を意味し、細胞核の染色体凝集、細胞核の断片化、細胞表面微絨毛の消失、細胞質の凝集、カススペースの活性化、ミトコンドリア膜電位の消失、等の特徴とする。細胞に上記特徴が生じたときに、アポトーシスが誘導されたもの、すなわちアポトーシスが引き起こされたと判断する。

【0024】

2. ERストレス誘導物質

ERストレスを誘導するために使用される物質は、一般に、小胞体におけるタンパク質の3次元構造を形成するために必要なシャペロンタンパク質の機能を阻害する物質を選択すればよい。ERストレスが誘導されたか否かは、以下の通り確認することができる。すなわち、小胞体に局在している転写因子（ATF6: activating transcription factor 6）の活性化、小胞体に局在しているリン酸化酵素（protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)）の活性化、小胞体に局在する特異的カススペース（カススペース12）の活性化である。

【0025】

活性化の測定は、ELISA法、ウエスタンブロット法や蛍光免疫染色法をすることにより行なう。その結果、転写因子、リン酸化酵素やカススペースの活性化を起こすものをERストレス誘導物質として選択することができる。

【0026】

本発明においては、ERストレス誘導物質として、ツニカマイシン、タブシガルギン、ブレフェルディンA、2-メルカプトエタノールなどを使用することができ、例えばツニカマイシンが好ましい。ツニカマイシンは、ニューカッスルウイルスに対する抗ウイルス作用をマーカーとして発見された抗生物質であり、 β -ガラクトサミンと α -ガラクトサミンの組み合わせに炭素鎖13から17の脂肪酸が結合した物質の総称である。その機能は、動物細胞のN-グリコシド型糖鎖合成を選択的に阻害するというものである。上記ERストレス誘導物質は、合成することにより得ることができ、あるいはシグマ社などから購入することも可能である。これらのERストレス誘導物質を用いてアポトーシスを引き起こすための用量は、in vitroの場合は $1\mu\text{g/ml}$ ～ 50mg/ml 、好ましくは $1\mu\text{g/ml}$ ～ 30mg/ml である。あるいは、細胞あたり $1\mu\text{g/ml}$ ～ 100mg/ml 、好ましくは $1\mu\text{g/ml}$ ～ 50mg/ml である。ERストレス誘導物質をヒトに投与する場合は、後述の治療剤と同様の用法及び用量を採用することができる。

【0027】

3. RNAiの利用

さらに、本発明においては、上記ERストレス誘導物質のほかに、シノビオリンをコードする遺伝子（「Synoviolin遺伝子」ともいう）の発現を抑制するためにRNAi (RNA interference)を利用することができる。RNAiとは、二本鎖RNAを細胞内に導入すると、そのRNAと相同配列の遺伝子の発現が抑制される現象である。

【0028】

Synoviolin遺伝子の発現を抑制するには、RNAiを起こさせるために、例えばSynoviolin遺伝子に対するsiRNA (small interfering RNA)を設計及び合成し、これを作用させればよい。

【0029】

siRNAの設計基準は、以下の通りである。

【0030】

(a) シノビオリンをコードする遺伝子の開始コドンの100ヌクレオチド下流の領域を選択する。

(b) 選択した領域から、AAで始まる連続する15~30塩基、好ましくは19塩基の配列を探し、その配列のGC含量が30~70%、好ましくは45~55%となるものを選択する。

具体的には、以下の塩基配列を有するものをsiRNAとして使用することができる。

【0031】

センス鎖: CGUUCUGGUACGCCGUCAU (配列番号1)

アンチセンス鎖: UGACGGCGUACCAGGAACGUU (配列番号2)

siRNAを細胞に導入するには、in vitroで合成したsiRNAをプラスミドDNAに連結してこれを細胞に導入する方法、2本のRNAをアニールする方法などを採用することができる。

【0032】

4. 用法、用量

本発明のERストレス誘導物質を有効成分として含有する治療剤は、経口、非経口投与のいずれでも可能である。非経口投与の場合は、経肺剤型（例えばネフライザーなどを用いたもの）、経鼻投与剤型、経皮投与剤型（例えば軟膏、クリーム剤）、注射剤型等が挙げられる。注射剤型の場合は、例えば点滴等の静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射等により全身又は局部的に投与することができる。

【0033】

投与方法は、患者の年齢、症状により適宜選択する。有効投与量は、一回につき体重1kgあたり0.1 μ g~100mg、好ましくは1~10 μ gである。但し、上記治療剤はこれらの投与量に制限されるものではない。

【0034】

本発明の治療剤は、常法にしたがって製剤化することができ、医薬的に許容される担体や添加物を含むものであってもよい。このような担体及び添加物として、水、医薬的に許容される有機溶剤、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、キサンタンガム、アラビアゴム、カゼイン、寒天、ポリエチレングリコール、ジグリセリン、グリセリン、プロピレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアシルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、医薬添加物として許容される界面活性剤等が挙げられる。

【0035】

上記添加物は、本発明の治療剤の剤型に応じて上記の中から単独で又は適宜組み合わせで選ばれる。例えば、注射用製剤として使用する場合、精製されたERストレス誘導物質を溶剤（例えば生理食塩水、緩衝液、ブドウ糖溶液等）に溶解し、これにTween80、Tween 20、ゼラチン、ヒト血清アルブミン等を加えたものを使用することができる。あるいは、使用前に溶解する剤形とするために凍結乾燥したものであってもよい。凍結乾燥用賦形剤としては、例えば、マンニトール、ブドウ糖等の糖アルコールや糖類を使用することができる。

【0036】

siRNAを混合する場合の用量は、0.01~10 μ g/ml、好ましくは0.1~1 μ g/mlである。

【0037】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0038】

本実施例においては、関節リウマチでは滑膜組織におけるSynoviolinの発現が亢進されるかを確認するために、関節リウマチ患者10人、変形性関節症患者5人の滑膜組織を対

象として、Synoviolinに対するモノクローナル抗体による免疫染色の手法を用いて検討した。

【0039】

その手法は以下の通りである。

【0040】

パラホルムアルデヒド固定した組織をパラフィン包埋し、4マイクロメートルの厚さに薄切し、プレパラートに固着させた。固着した切片からキシレンを用いてパラフィンを取り除き、3%の過酸化水素水を混じたメタノールに室温で浸透し、内在性ペルオキシダーゼの失活化を行った。リン酸緩衝液によって洗浄した後、ベクスタチン社のVECTASTAIN (登録商標) ABC (ペルオキシダーゼ) キットに含まれるブロッキング試薬によって非特異的反応を阻害し、リン酸緩衝液によって1 μ g/mlに希釈した抗Synoviolinモノクローナル抗体を切片と室温で1時間反応させた。その後、VECTASTAIN (登録商標) ABC (ペルオキシダーゼ) キットに含まれるペルオキシダーゼ複合体と室温で説明書どおりに反応させ、シグマ社のDAB基質を用いて室温10分間の発色を行った。対比染色としてメチルグリーンで核染色を行い、染色を完成させた。

【0041】

ウエスタンブロッティングは、培養滑膜細胞30万個を60mm培養ディッシュに播種し、24時間後に50mM Tris base、150mM NaCl、0.1% SDS、1%、1 μ g/ml PMSF含むタンパク質抽出バッファーによってタンパク質を抽出した。これにSDSサンプルバッファーを加え、100℃5分間の変性後に、10%アクリルアミドゲルによって分離した。分離したタンパク質を、ニトロセルロースメンブレンに250mAの電流によって2時間トランスファーした。メンブレンは、5%のスキムミルクを混じたTBSTによって室温1時間ブロッキングを行った。0.5%のスキムミルクを混じたTBSTを用いて0.1 μ g/mlに希釈した抗Synoviolinを用いて、このメンブレンについて抗原抗体反応を室温で1時間行った。TBSTによって洗浄した後、二次抗体である抗マウスHRP抗体と反応させ、化学蛍光発色によって検出した。

【0042】

その結果、関節リウマチ滑膜では変形性関節症の滑膜に比べて滑膜細胞におけるSynoviolinの発現が極めて亢進していること(図1)、すなわちSynoviolin依存性のERAD亢進の存在が証明された。図1において、関節リウマチ滑膜組織(RA:上段)では、変形性関節症滑膜組織(OA:下段)に比べてSynoviolinの強発現が認められる。RA滑膜細胞におけるSynoviolinの発現亢進は、培養細胞を用いたウエスタンブロッティングでも確認された(図2)。

【実施例2】

【0043】

実施例1において、関節リウマチ滑膜では滑膜細胞におけるSynoviolinの発現が極めて亢進していることを示した。しかし、関節リウマチにおいて亢進しているSynoviolin依存性のERAD機能を抑制することで、ヒト関節リウマチの滑膜細胞の増殖を抑制することができると否かについては明らかではない。

【0044】

そこで、ERストレスを誘導することによるアポトーシスを、ER誘導剤であるツニカマイシン(tunicamycin)を用いて検討した。その際、Synoviolin遺伝子に対するsmall interfering RNA (siRNA)を処理した滑膜細胞を用いた検討も行なった。

【0045】

すなわち、siRNAを処理することによって、関節リウマチ滑膜で発現が亢進しているSynoviolinを人為的に抑制し、滑膜細胞の不活性化およびアポトーシス誘導が可能であることを確認する事を試みた。

【0046】

実験は以下に行なった。すなわち、Nunc社の8 well Lab-tek chamberに2500個の滑膜細胞を播種し、37℃の5%CO₂ インキュベーターにおいて24時間培養後、67 nM のsiRNAをMirus社のトランスフェクション試薬TransIT-TKOを用いて滑膜細胞に導入した。さらに

、37℃の5%CO₂ インキュベーターにおいて48時間培養後に、ツニカマイシン10 μ g/ml又は20 μ g/mlを添加し、同様に48時間培養した。その後細胞を固定し、Hoechst33258によってDNA染色を行い、核の凝集を確認した。

【0047】

その結果、滑膜細胞において、ツニカマイシンによるアポトーシス誘導が起こり、さらにsiRNAを併用することにより、アポトーシスの誘導が増強された(図3)。

【0048】

以上の結果は、本発明者がマウスモデルを用いて証明した関節症発症のモデル、すなわちSynoviolin依存性のERAD亢進は滑膜細胞のアポトーシス回避による増殖を介して関節症をトリガーし、反対にSynoviolin阻害によってアポトーシスを引き起こすことで滑膜増殖が抑制できることが、ヒト滑膜細胞においても当てはまることを示している。

【0049】

ヒトの関節リウマチ滑膜が小胞体ストレスに抵抗性であり、かつ、そのシグナルを活性化することにより滑膜細胞の増殖抑制、さらにアポトーシスの誘導が可能である。

【図面の簡単な説明】

【0050】

【図1】 関節リウマチ及び変形性関節症の滑膜におけるシノビオリンの発現を示す写真。

【図2】 RA滑膜細胞におけるシノビオリンの発現亢進を示すウエスタンブロットの写真。

【図3】 ツニカマイシンを用いたアポトーシス誘導、及びシノビオリンに対するsiRNAを用いたアポトーシス誘導の増強を示す図。

【配列表フリーテキスト】

【0051】

配列番号1：合成RNA

配列番号1：合成RNA

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Locomogene, Inc.

<120> A therapeutic agent of autoimmune disease

<130> P03-0116

<160> 2

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic RNA

<400> 1

cguuccuggu acgccgucau u

21

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220>

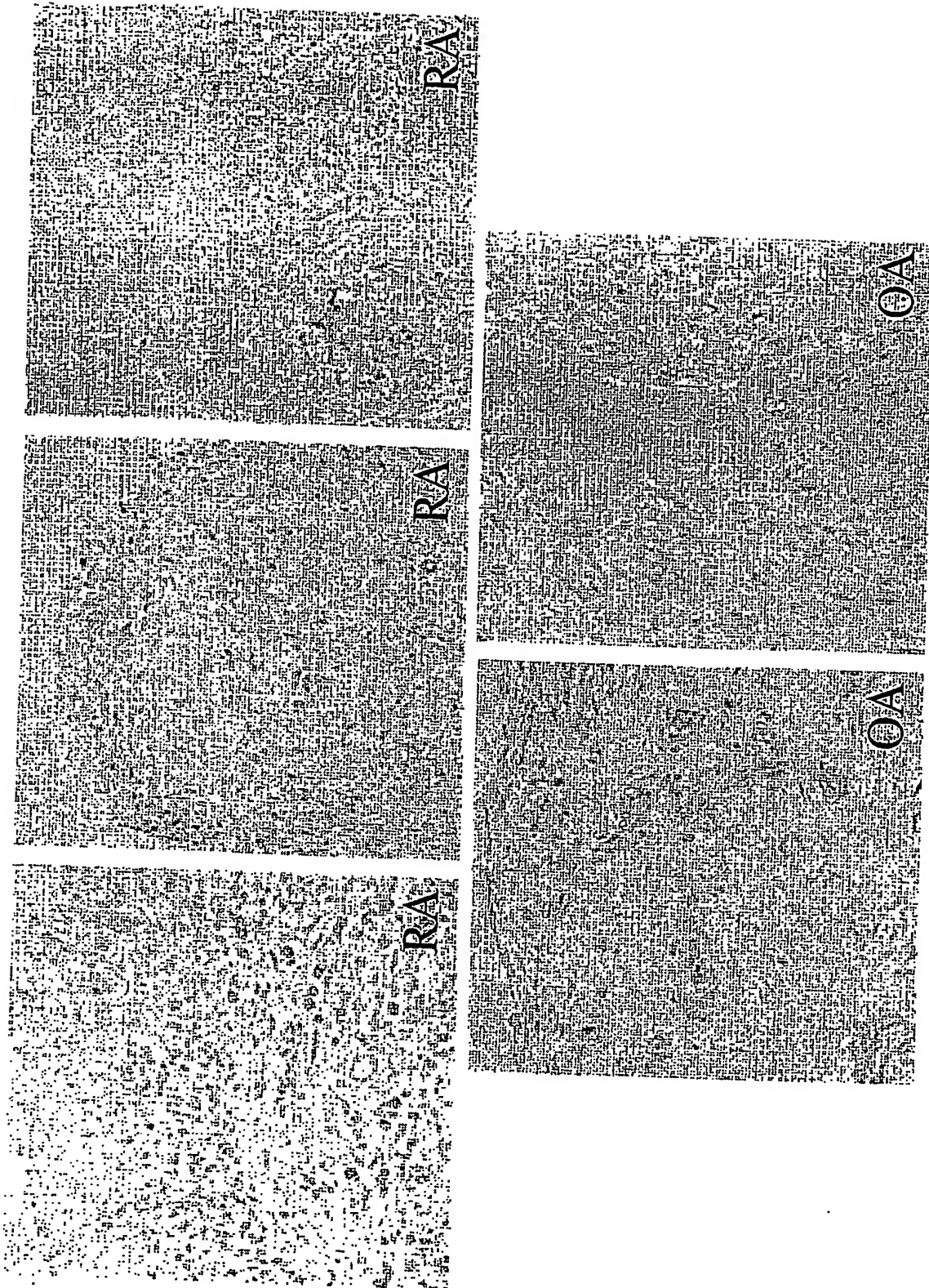
<223> synthetic RNA

<400> 2

ugacggcgua ccaggaacgu u

21

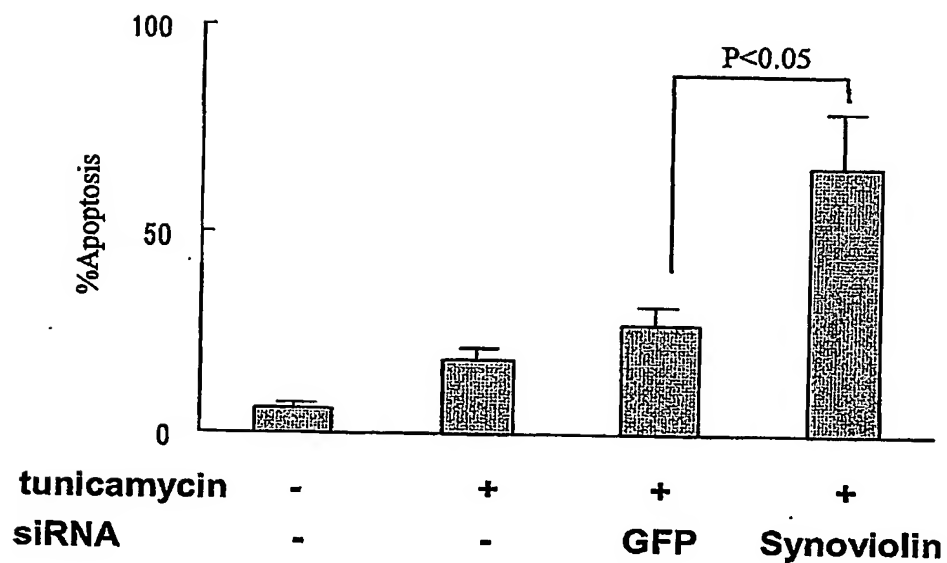
【書類名】図面
【図1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 自己免疫疾患治療剤の提供。

【解決手段】 小胞体ストレスを誘導する物質を含む、アポトーシス誘導剤及び自己免疫疾患治療剤、並びに、細胞（例えば滑膜細胞）を、前記誘導剤で処理することを特徴とする細胞の増殖抑制方法。

【選択図】 なし

特願 2003-297742

出願人履歴情報

識別番号 [503302207]

1. 変更年月日 2004年 8月 6日
[変更理由] 識別番号の二重登録による抹消
[統合先識別番号] 301050902
住 所 東京都港区虎ノ門4-1-1 虎ノ門パストラル本館7階
氏 名 株式会社ロコモジェン

出願人履歴情報

識別番号

[301050902]

1. 変更年月日 2004年 8月 6日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都港区虎ノ門4丁目1番地1号 虎ノ門パストラル本館
7階
氏 名 株式会社ロコモジェン
2. 変更年月日 2004年 8月 6日
[変更理由] 識別番号の二重登録による統合
[統合元識別番号] 503302207
住 所 東京都港区虎ノ門4丁目1番地1号 虎ノ門パストラル本館
7階
氏 名 株式会社ロコモジェン

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.